

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

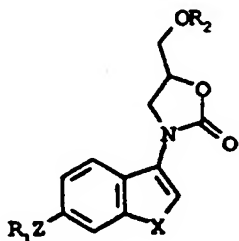


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 413/04, A61K 31/42</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/13768</b>	
			(43) Date de publication internationale: 17 avril 1997 (17.04.97)	
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01511		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).		
(22) Date de dépôt international: 8 octobre 1996 (08.10.96)		Publiée Avec rapport de recherche internationale.		
(30) Données relatives à la priorité:				
95/11902	11 octobre 1995 (11.10.95)			FR
96/09361	25 juillet 1996 (25.07.96)			FR
96/09362	25 juillet 1996 (25.07.96)			FR
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SYNTHELABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis-Robinson (FR).				
(72) Inventeurs; et				
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): JEGHAM, Samir [TN/FR]; 65, rue du Lieutenant-Colonel-Prudhon, F-95100 Argenteuil (FR). PUECH, Frédéric [FR/FR]; 2, rue de l'Iser, F-92500 Rueil-Malmaison (FR). BURNIER, Philippe [FR/FR]; 8, allée du Bel-Air, F-78600 Maisons-Laffitte (FR). BERTHON, Danielle [FR/FR]; 10, rue des Violettes, F-78750 Mareil-Marly (FR). LECLERC, Odile [FR/FR]; 14, rue Molière, F-92500 Rueil-Malmaison (FR).				
(74) Mandataire: CAEN, Thierry; Synthelabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis-Robinson (FR).				

(54) Title: OXAZOLIDIN-2-ONE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREFOR AND THERAPEUTICAL USE THEREOF

(54) Titre: COMPOSES DERIVES D'OXAZOLIDIN-2-ONE, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

## (57) Abstract

Oxazolidin-2-one derivatives of general formula (I), wherein R<sub>1</sub> is a hydrogen atom, an alkyl, hydroxyalkyl, fluoroalkyl, hydroxyfluoroalkyl, cyanoalkyl, optionally substituted phenyl or optionally substituted phenylmethyl group, or a group R<sub>3</sub>A- where R<sub>3</sub> is a cycloalkyl or cycloalkoxy group optionally substituted by a hydroxy group, and A is a -CH<sub>2</sub> or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> radical, R<sub>2</sub> is a hydrogen atom or a methyl group, X is an oxygen or sulphur atom or a group NR<sub>4</sub> where R<sub>4</sub> is an alkyl group, and Z is an oxygen atom or a group -CH=CH or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, a method for preparing said derivatives, and the therapeutic uses thereof, are disclosed.

## (57) Abrégé

Composés dérivés d'oxazolidin-2-one de formule générale (I), dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, hydroxyalkyle, fluoroalkyle, hydroxyfluoroalkyle, cyanoalkyle, phényle substitué ou non, phénylméthyle substitué ou non, ou un groupe R<sub>3</sub>A- dans lequel R<sub>3</sub> est un groupe cycloalkyle ou cycloalkoxy, substitué ou non par un groupe hydroxy, et A est un radical -CH<sub>2</sub> ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, X représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupe NR<sub>4</sub> où R<sub>4</sub> est un groupe alkyle, et Z représente un atome d'oxygène ou un groupe -CH=CH ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, leur procédé de préparation et leurs applications en thérapeutique.

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

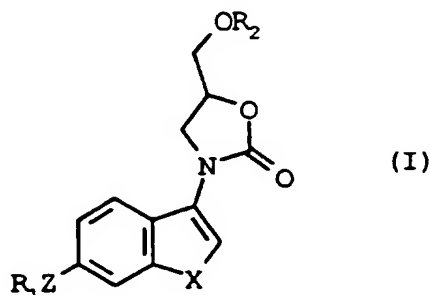
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

COMPOSÉS DÉRIVÉS D'OXAZOLIDIN-2-ONE, LEUR PROCÉDÉ DE  
PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des composés dérivés  
5 d'oxazolidin-2-one de formule générale (I)

10



15 dans laquelle:

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, hydroxyalkyle, fluoroalkyle, hydroxyfluoroalkyle, cyanoalkyle, phényle substitué ou non par un atome d'halogène ou par un groupe alkoxy, nitrile ou nitro, phénylméthyle  
20 substitué ou non par un atome d'halogène ou par un groupe alkoxy, nitrile ou nitro, ou un groupe  $R_3A$ - dans lequel  $R_3$  est un groupe cycloalkyle ou cyclooxyalkyle, substitué ou non par un groupe hydroxy, et A est un radical  $-CH_2$  ou  $-CH_2-CH_2$ ,  
 $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,  
25 X représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupe  $NR_4$  où  $R_4$  est un groupe alkyle ou un atome d'hydrogène, et Z représente un atome d'oxygène ou un groupe  $-CH=CH$  ou  $-CH_2-CH_2$ ,  
leur procédé de préparation et leurs applications  
30 thérapeutiques.

Dans le cadre de la présente invention, et sauf indication contraire, les termes ci-après ont les significations suivantes:

35

- \* un groupe alkyle est un groupe aliphatique, saturé, linéaire ou ramifié, comprenant 1 à 5 atomes de carbone,
- \* un groupe alkoxy est un groupe  $OR_5$ , où  $R_5$  est un groupe alkyle tel que défini ci-dessus,

- \* un groupe fluoroalkyle est un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, dont l'un au moins des atomes de carbone est substitué par un ou plusieurs atomes de fluor,
- \* un groupe hydroxyfluoroalkyle est un groupe fluoroalkyle tel que défini ci-dessus, dont l'un des atomes de carbone est substitué par un groupe hydroxy,
- \* un groupe cycloalkyle est un radical dérivé d'un cycloalcane, comprenant de 3 à 6 atomes de carbone,
- \* un groupe cyclooxyalkyle est un groupe cycloalkyle tel qu défini ci-dessus dont l'un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène en tant qu'hétéroatome; les groupes perhydrofuranyl et perhydropyranyl sont représentatifs d'un tel groupe cyclooxyalkyle,
- \* un groupe cyanoalkyle est un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, dont l'un au moins des atomes de carbone est substitué par un groupe nitrile.

Les composés de formule (I) où  $R_2$  est un groupe méthyle sont préférés. Parmi ces derniers composés, ceux où X représente un atome d'oxygène sont tout particulièrement préférés.

- Lorsque X représente un atome d'oxygène, le groupe  $R_1Z$  représente avantageusement:
- soit, i) un groupe  $R_aO$ , où  $R_a$  a l'une des significations de  $R_1$  choisies parmi un atome d'hydrogène un groupe alkyle, fluoroalkyle, hydroxyfluoroalkyle, cyanoalkyle,  $R_3A-$ , phényle substitué ou non par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy et phénylméthyle substitué ou non par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy.
- Plus préférentiellement,  $R_a$  est un atome d'hydrogène ou un groupe phénylméthyle, butyle, 4,4,4-trifluorobutyle, 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle, 3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyle, 3-cyanopropyle, p-fluorophénylméthyle, cyclopropylméthyle ou 2-(1-hydroxycyclopentyl)éthyle.
- soit, ii) un groupe  $R_bZ$ , où Z est un groupe  $-CH=CH-$  ou  $-CH_2-CH_2-$  et  $R_b$  a l'une des significations de  $R_1$  choisies parmi un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, fluoroalkyle, hydroxyalkyle, hydroxyfluoroalkyle, phényle substitué ou non

par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy ou un groupe phénylméthyle substitué ou non par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy.

- 5 Plus préférentiellement,  $R_bZ$  est choisi parmi le groupe éthényle, 2-phényléthényle, 2-phényléthyle, 5,5,5-trifluoropentyle, 5,5,5-trifluoropentényle, 5,5,5-trifluoro-4-hydroxypentyle et 5,5,5-trifluoro-4-hydroxypentényle.

- 10 Lorsque X représente un atome de soufre, le groupe  $R_1Z$  représente avantageusement un groupe  $R_cO$ , où  $R_c$  a l'une des significations de  $R_1$  choisies parmi un groupe alkyle, hydroxyalkyle, fluoroalkyle, hydroxyfluoroalkyle, phényle substitué ou non par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy ou un groupe phénylméthyle substitué ou non
- 15 par un atome d'halogène ou par un groupe alkoxy, nitrile ou nitro. Selon un aspect préféré de l'invention,  $R_c$  est choisi dans le groupe constitué par le butyle, le 4,4,4-trifluorobutyle, le 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle et le groupe phénylméthyle.

20

- Lorsque X représente un groupe  $NR_4$ ,  $R_4$  est de préférence un groupe méthyle et le groupe  $R_1Z$  représente avantageusement un groupe  $R_dO$ , où  $R_d$  a l'une des significations de  $R_1$  choisies parmi un groupe fluoroalkyle, hydroxyfluoroalkyle, un groupe
- 25 phényle substitué ou non par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy ou un groupe phénylméthyle substitué ou non par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy.

- Selon un aspect préféré de l'invention,  $R_d$  est choisi dans le
- 30 groupe constitué par le 4,4,4-trifluorobutyle, le 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle et le groupe phénylméthyle.

- Les composés de formule (I) comportent un ou deux atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme
- 35 d'énantiomères ou de diastéréoisomères purs ou de mélange de ces différentes formes, y compris de mélange racémique. Ces différentes formes ainsi que leurs mélanges font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) dans laquelle  $R_1Z$  représente un groupe  $R_1-CH=CH-$ , à l'exception des composés dans lesquels  $R_1$  est un atome d'hydrogène, existent sous forme d'isomères cis ou trans. Ces formes, ainsi que leurs mélanges, font partie  
5 de l'invention.

Les composés de l'invention de formule (I), peuvent être préparés selon les procédés décrits dans les annexes 1 et 2.

- 10 Les composés de formule (Ia), (Ib), (Ic), (Id) et (Ie), qui sont des composés de formule (I) selon l'invention où Z représente un atome d'oxygène, peuvent être préparés selon le procédé représenté en annexe 1. Dans ces composés, X a l'une des significations données dans la formule (I).
- 15 Selon ce procédé, on fait réagir un dérivé carbamate d'éthyle de formule (II) avec la 4-(méthoxyméthyl)-1,3-dioxolan-2-one de formule (III) en présence de carbonate de potassium. Dans la formule (II),  $R_1$  et X ont l'une des significations données dans la formule (I) à l'exception, pour ce qui concerne  $R_1$ ,  
20 de l'hydrogène. Cette réaction permet l'obtention d'un composé de formule (Ia), qui est un composé de formule (I) pour lequel  $R_2$  représente un groupe méthyle et  $R_1$  a l'une des significations données pour la formule (I), à l'exception de l'hydrogène.

- 25 Les composés de formule (Ia) où  $R_1$  représente un groupe phénylméthyle peuvent être utilisés pour préparer les composés de formule (Ib). Ces derniers sont des composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un groupe méthyle. A cette fin, on procède à l'élimination du groupe phénylméthyle dudit composé de  
30 formule (Ia), au moyen, par exemple, de diméthylphénylamine et de chlorure d'aluminium ou par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon.

- 35 Les composés de formule (Ib) peuvent être utilisés pour préparer les composés de formule (Ic). Ces derniers sont des composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène.



Pour ce faire, on procède à la déméthylation d'un composé de formule (Ib) au moyen d'un acide de Lewis, tel que le tribromure de bore, dans un solvant tel le dichlorométhane.

- 5 Les composés de formule (Ic) peuvent à leur tour être utilisés pour préparer les composés de formule (Id). Ces derniers sont des composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  a l'une des significations données dans la formule (I), à l'exception de l'atome d'hydrogène, et  $R_2$  est un atome d'hydrogène. Pour ce faire, on peut faire réagir un composé de formule (Ic) avec un composé de formule  $R_1Y$ , où  $R_1$  a l'une des significations données dans la formule (I), à l'exception de l'hydrogène, et Y est un atome d'halogène ou un groupe labile tel que méthylsulfonyloxy (métyloxy) ou p-toluènesulfonyloxy (tosyloxy). On peut procéder à cette réaction en présence d'une base comme le carbonate de potassium, dans un solvant tel que l'acétonitrile, le N,N-diméthylformamide ou un mélange de ces solvants. La température réactionnelle peut être la température de reflux du solvant.

- Selon un aspect avantageux de l'invention, on peut utiliser les composés de formule (Ib) pour obtenir des composés de formule (Ie) selon l'invention pour lesquels  $R_1$  à l'une des significations données dans la formule (I), à l'exception de la signification atome d'hydrogène. A cette fin, on fait réagir un composé de formule (Ib) avec un composé de formule  $R_1Y$ , où  $R_1$  a l'une des significations données dans la formule (I), à l'exception d'un atome d'hydrogène, et Y est tel que défini plus haut. On peut procéder à cette réaction en présence d'une base comme le carbonate de potassium, dans un solvant tel que l'acétonitrile. La température réactionnelle peut être la température de reflux du solvant. Le composé de formule (Ie) ainsi obtenu peut alors être déméthylé pour préparer un composé de formule (Id). On peut réaliser la déméthylation dans les conditions indiquées ci-dessus pour ce qui concerne la déméthylation du composé de formule (Ib).

Bien entendu, un composé (Ia) qui présente déjà la

signification désirée de  $R_1$  n'a pas à être transformé en un composé (Ie); un tel composé de formule (Ia) peut lui-même être déméthylé pour obtenir directement un composé de formule (Id).

5

Selon un autre aspect de l'invention, les composés de formule (I) pour lesquels le groupe  $R_1$  est un groupe comprenant une fonction hydroxyle, peuvent être préparés en faisant réagir un composé de formule (II) comportant un tel groupe  $R_1$  avec  
10 un composé de formule (III), ladite fonction hydroxyle étant préalablement protégée de manière classique pour l'homme de métier, par un groupement protecteur tel que le t-butyl-diméthylsilyle. Après préparation du composé de formule (Ia), on peut procéder à l'élimination du groupe protecteur de la  
15 fonction hydroxyle au moyen, par exemple, de fluorure de tétra-n-butylammonium, dans un solvant organique comme le tétrahydrofurane.

Les composés de formule (If) et (Ig), qui sont des composés  
20 de formule (I) selon l'invention où Z représente, respectivement, un groupe  $-CH=CH$  ou  $-CH_2-CH_2$ , peuvent être préparés selon le procédé représenté en annexe 2. Dans ces composés, X a l'une des significations indiquées dans la formule (I).

25

Selon ce procédé, on fait réagir un composé de formule (Ib) tel que mentionné ci-dessus, avec de l'anhydride trifluorométhanesulfonique ( $Tf_2O$ ) pour obtenir un dérivé trifluorométhanesulfonate de formule (IV).

30

On peut alors faire réagir le composé de formule (IV) avec de l'acétate de palladium en présence de monoxyde de carbone et de méthanol pour préparer un dérivé méthoxycarbonyle de formule (V), que l'on traite à son tour au moyen d'un  
35 complexe borane-diméthylsulfure ( $BH_3.S(CH_3)_2$ ) pour obtenir un dérivé hydroxyméthyle de formule (VI). On peut ensuite traiter ce dernier avec le chlorure d'oxalyle et le diméthylsulfoxyde pour préparer un dérivé formyle de formule (VII). Ce traitement peut être réalisé à une température de

l'ordre de  $-70^{\circ}\text{C}$ .

On peut alors faire réagir le dérivé formyle de formule (VII) avec un sel de triphénylphosphonium de formule

5  $\text{R}_1\text{CH}_2\text{P}^+(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{W}^-$ , en particulier un halogénure de triphénylphosphonium, tel un bromure de triphénylphosphonium, où  $\text{R}_1$  a l'une des significations données dans la formule (I) et  $\text{W}^-$  représente l'anion d'un atome d'halogène. On peut réaliser cette réaction en présence d'une base telle le

10 carbonate de potassium. On peut ainsi préparer un composé selon l'invention de formule (If), dans lequel Z représente un groupe  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

On peut ensuite réduire le composé de formule (If) pour

15 préparer un composé selon l'invention de formule (Ig). Cette réduction peut être réalisée au moyen d'hydrogène en présence d'un catalyseur tel le palladium sur charbon.

Dans les composés de formule (IV), (V), (VI) et (VII), X a l'une des significations données dans la formule (I).

20 Les composés de formule (If) et (Ig) peuvent être déméthylés pour conduire aux composés correspondants de formule (I) où  $\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène. Cette déméthylation peut se faire au moyen d'un acide de Lewis tel que le tribromure de bore.

25 Selon un aspect avantageux de l'invention, on peut directement préparer les composés de formule (If) pour lesquels  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène, en faisant réagir le composé de formule (IV), mentionné plus haut, avec du

30 tributylvinylétain, en présence de chlorure de lithium et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium.

Les composés de formule (II) peuvent être préparés selon le procédé représenté en annexe 3, en faisant réagir un composé

35 de formule (VIII) avec un composé de formule  $\text{R}_1\text{Y}$ , dans laquelle  $\text{R}_1$  est défini comme dans la formule (I) et Y est un atome d'halogène, notamment le brome, ou un groupe labile tel que méthylsulfonyloxy (métyloxy) ou p-toluènesulfonyloxy (tosyloxy). On peut procéder à cette réaction en présence

d'une base comme le carbonate de potassium, dans un solvant tel que l'acétonitrile. La température réactionnelle peut être la température de reflux du solvant.

- 5 Le composé de formule (VIII) peut être préparé à partir d'un composé de formule (IX), où  $R_6$  est un groupement protecteur du groupe hydroxy, en particulier un groupe méthyle ou phénylméthyle. A cette fin, on élimine ledit groupement protecteur  $R_6$  par des moyens classiques pour l'homme du
- 10 métier. Ainsi, quand  $R_6$  est un groupe méthyle, on procède à la déméthylation du composé de formule (IX) au moyen un acide de Lewis tel le tribromure de bore, dans un solvant organique comme le dichlorométhane. La température mise en oeuvre lors de ce traitement peut être comprise entre  $-20^{\circ}\text{C}$  et  $20^{\circ}\text{C}$ .
- 15 Quand  $R_6$  est un groupe phénylméthyle, on peut éliminer ce groupement protecteur par hydrogénation catalytique. Bien entendu, quand le groupement protecteur  $R_6$  a l'une des significations désirées de  $R_1$ , le composé de formule (IX) peut être directement utilisé en tant que composé de formule
- 20 (II).

Le composé de formule (IX) peut être préparé par décarboxylation d'un composé de formule (X), par chauffage à une température voisine du point de fusion de ce dernier

25 composé, voire à une température supérieure audit point de fusion.

Le composé de formule (X) peut être préparé par saponification d'un composé de formule (XI), au moyen d'une

30 base comme l'hydroxyde de potassium en milieu alcoolique. La réaction de saponification peut être réalisée à une température comprise entre  $0^{\circ}\text{C}$  et la température de reflux du solvant. Dans la formule (XI),  $R_7$  représente un groupe méthyle ou éthyle.

35

Le composé de formule (XI) peut être préparé en faisant réagir un composé de formule (XII), où  $R_7$  représente un groupe méthyle ou éthyle, avec du chloroformiate d'éthyle. On peut effectuer cette réaction en présence d'une base comme le

carbonate de potassium, dans un solvant tel le toluène. Cette réaction peut être réalisée à la température de reflux du solvant.

- 5 Dans chacun des composés de formule (VIII), (IX), (X), (XI) et (XII), X a l'une des significations données dans la formule (I).

- 10 Les composés de formule (XII) peuvent être préparés selon diverses voies de synthèse selon la nature de X. Ces voies de synthèse sont représentées en Annexe 4.

- 15 Les composés de formule (XII) où X est un atome de soufre et  $R_6$  et  $R_7$  représentent chacun un groupe méthyle, peuvent être préparés en faisant réagir le 3-nitro-4-cyanoanisole avec du thioglycolate de méthyle. On peut effectuer cette réaction en présence d'une base comme l'hydroxyde de potassium, dans un solvant tel le *N,N*-diméthylformamide. Cette réaction peut être réalisée à 0°C.

- 20 Le 3-nitro-4-cyanoanisole est un composé connu. Il peut être préparé selon le procédé décrit par A.H. Cook et al., J. Chem.Soc., 1945, 68, 861.

- 25 Les composés de formule (XII) pour lesquels X est un atome d'oxygène ou  $NR_4$ , peuvent être préparés par un procédé selon lequel on traite un composé de formule (XIII), soit par l'éthylate de sodium quand X représente un atome d'oxygène, soit par le tertio-butylate de potassium quand X représente  
30  $NR_4$ .

- Le composé de formule (XIII) peut être préparé en faisant réagir un composé de formule (XIV), où X est atome d'oxgène ou  $NR_4$ , avec l'hydruure de sodium puis le bromoacétate  
35 d'éthyle.

Un composé de formule (XIV) où X est atome d'oxgène, peut être préparé en faisant réagir le 2-hydroxy-4-(phénylméthoxy)benzaldéhyde avec le nitroéthane ou

l'hydroxylamine et le formiate d'éthyle. Le 2-hydroxy-4-(phénylméthoxy)benzaldéhyde est un composé connu, qui peut être préparé selon J.S.H. Davies (J.Chem. Soc. 1950, 3206).

- 5 Un composé de formule (XIV) où X est un groupe  $\text{NR}_4$ , peut être préparé en faisant réagir un composé de formule (XV) avec un composé de formule  $\text{R}_4\text{NH}_2$ , tel que la méthylamine. Le composé de formule (XV) peut lui-même être obtenu en faisant réagir le 2-fluoro-4-(hydroxy)benzonitrile, disponible dans le
- 10 commerce, avec le bromure de benzyle. Dans les composés de formule (XIV) et  $\text{R}_4\text{NH}_2$ ,  $\text{R}_4$  a l'une des significations données pour la formule (I).

- Les énantiomères 5(R) et 5(S) des composés de formule (I)
- 15 sont préparés respectivement à partir des énantiomères(S) et (R) de la 4-méthoxyméthyl-1,3-dioxolane-2-one de formule (III), selon le procédé décrit ci-dessus.

- La (S)-4-méthoxyméthyl-1,3-dioxolane-2-one est un composé
- 20 connu dont la préparation est décrite dans le brevet EP 0511 031.

- La (R)-4-méthoxyméthyl-1,3-dioxolane-2-one est préparée selon la même méthode, à partir du (R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-
- 25 méthanol.

- Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres R.M.N. confirment
- 30 les structures des composés obtenus.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "\_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

35

Exemple 1 : (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(phénylméthoxy)-benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one

1.1. (R)-4-(méthoxyméthyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane

Dans un réacteur de 6 litres muni d'un réfrigérant, d'une sonde de température et d'une ampoule d'addition, on introduit 420 ml d'eau déminéralisée et 420 g (10,5 mol) d'hydroxyde de sodium en pastilles. A la solution agitée à 20°C, on ajoute 2,3 l de dichlorométhane, 396 g (3,00 mol) de (R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthanol ( $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$ ;  $c = 4$ ; méthanol) et 20,5 g (0,090 mol) de chlorure de benzyltriéthylammonium. On ajoute ensuite 567 g (4,50 mol) de sulfate de diméthyle en 50 min., en maintenant la température en dessous de 30°C. On agite le mélange pendant 18 heures puis on ajoute 1 litre d'eau. On sépare la phase organique et on la lave avec 0,5 l d'eau. On réextrait les phases aqueuses avec 3 l de dichlorométhane puis on réunit les phases organiques, on les filtre et on les concentre par distillation sous pression réduite. On obtient 496 g de produit.

#### 1.2. (S)-3-méthoxypropane-1,2-diol

On chauffe à 60°C, sous agitation, un mélange des 496 g de produit obtenu à l'étape précédente dans 220 ml d'eau déminéralisée, puis on ajoute 1,5 ml d'acide chlorhydrique à 36 %. On maintient le chauffage pendant 40 min., puis on amène le milieu à pH 8-9 par addition de 19 ml de triéthylamine. On évapore le solvant sous une pression de 5,2 kPa, à une température inférieure à 70°C puis on distille le résidu à 61°C sous une pression de 13 Pa. On obtient 246 g de produit.

$[\alpha]_D^{20} = +5,8^\circ$  ( $c = 4$ ; méthanol).

#### 1.3. (R)-4-(méthoxyméthyl)-1,3-dioxolan-2-one

Dans un ballon muni d'une ampoule à addition et d'un montage à distiller, on introduit 245 g (3,31 mol) de (S)-3-méthoxypropane-1,2-diol et 560 ml (4,62 mol) de diéthylcarbonate. On chauffe le mélange à 95°C puis on ajoute une solution de méthylate de sodium obtenue à partir de 10 ml de méthanol et de 0,5 g (0,02 mol) de sodium. On distille pendant 2 heures l'éthanol formé au cours de la réaction (température de

masse : 95 à 112°C ; température de colonne : 82 à 78°C), puis on refroidit le mélange et on le distille sous une pression de 13 Pa pour séparer l'excès de diéthylcarbonate. On obtient 267 g de produit.

5  $[\alpha]_D^{20} = + 30,3^\circ$  (c = 1 ; dichlorométhane).

#### 1.4. 2-Hydroxy-4-(phénylméthoxy)benzonitrile

On chauffe à 104°C pendant 8 heures, un mélange de 226 g  
10 (1,00 mol) de 2-hydroxy-4-(phénylméthoxy)benzaldéhyde dans  
287 ml (3,83 mol) de nitroéthane et de 313 g (2,3 mol)  
d'acétate de sodium dans 570 ml d'acide acétique, puis on le  
verse dans 3 l d'un mélange d'eau et de glace. On filtre  
ensuite le précipité, on le rince à l'éther diisopropylique  
15 et on le sèche. On obtient 118 g de produit.  
D'autre part, on extrait le filtrat avec de l'éther  
diéthylique, on lave la phase organique avec une solution  
aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau, on la  
sèche sur sulfate de sodium, on la concentre sous pression  
20 réduite, puis on triture le résidu dans l'éther diiso-  
propylique. On obtient ainsi 67 g de produit supplémentaires.  
Point de fusion : 130°C.

#### 25 1.5. 2-cyano-5-(phénylméthoxy)phénoxyacétate d'éthyle

A une solution de 46 g (0,20 mol) de 2-hydroxy-4-(phényl-  
méthoxy)benzonitrile dans un mélange de 450 ml de  
tétrahydrofurane et 450 ml de diméthylformamide, on ajoute  
par petites portions 9,7 g (0,20 mol) d'hydruure de sodium à  
30 50 %. On agite le mélange pendant 30 minutes puis on ajoute  
goutte à goutte 22,4 ml (0,20 mol) de bromoacétate d'éthyle.  
On laisse réagir pendant 30 minutes, puis on verse le milieu  
réactionnel dans de l'eau glacée et on extrait le produit  
avec de l'acétate d'éthyle. On lave ensuite la phase  
35 organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la  
concentre sous pression réduite. Après trituration du résidu  
dans l'éther diisopropylique, on obtient 50 g de produit.  
Point de fusion : 84°C.



1.6. 3-Amino-6-(phénylméthoxy)benzofurane-2-carboxylate d'éthyle

A une solution d'éthylate de sodium obtenue à partir de 1,8 g (0,080 mol) de sodium et 400 ml d'éthanol, on ajoute par portions, 50 g (0,16 mol) de 2-cyano-5-(phénylméthoxy)phénoxyacétate d'éthyle. On chauffe le mélange pendant 1 heure à reflux, puis on le verse dans l'eau et on extrait le produit avec de l'acétate d'éthyle. On lave ensuite la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec du dichlorométhane, on obtient 40 g de produit.

Point de fusion : 95°C.

1.7. 3-[(Ethoxycarbonyl)amino]-6-(phénylméthoxy)benzofurane-2-carboxylate d'éthyle

On chauffe à reflux pendant 18 heures, un mélange de 40 g (0,13 mol) de 3-amino-6-(phénylméthoxy)benzofurane-2-carboxylate d'éthyle, 18 ml (0,19 mol) de chloroformiate d'éthyle et 51 g (0,37 mol) de carbonate de potassium dans 400 ml de benzène, puis on le refroidit, on le filtre et on concentre le filtrat sous pression réduite. Par recristallisation du résidu dans l'éther diisopropylique, on obtient 41 g de produit.

Point de fusion : 100°C.

1.8. Acide 3-[(éthoxycarbonyl)amino]-6-(phénylméthoxy)benzofurane-2-carboxylique

A une solution de 41 g (0,11 mol) de 3-[(éthoxycarbonyl)amino]-6-(phénylméthoxy)benzofurane-2-carboxylate d'éthyle dans 400 ml d'éthanol, on ajoute 200 ml d'une solution éthanolique d'hydroxyde de potassium à 10 %. On chauffe le mélange à reflux pendant 30 minutes puis on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu avec de l'eau et on acidifie la solution avec de l'acide

chlorhydrique jusqu'à

pH 2. Par filtration du précipité formé, on obtient 41 g de produit.

Point de fusion : 198°C.

5

1.9. [6-(Phénylméthoxy)benzofuran-3-yl]carbamate d'éthyle

On plonge dans un bain d'huile à 185-190°C pendant

5 minutes, un réacteur contenant 38,6 g (0,11 mol) d'acide 3-

10 [(éthoxycarbonyl)amino]-6-(phénylméthoxy)benzofurane-2-carboxylique sous azote. On reprend ensuite le résidu avec de l'acétate d'éthyle puis on lave la solution avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de potassium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche

15 ensuite la phase organique sur sulfate de sodium, on évapore le solvant et on purifie le résidu sur colonne de silice avec un mélange à 20 % d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane. Après trituration dans l'éther diisopropylique, on obtient 25 g de produit.

20 Point de fusion : 140°C.

1.10. (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(phénylméthoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one

25 On chauffe à 140°C un mélange de 85 mg (0,6 mmol) de carbonate de potassium sec dans 40 ml de diméthylformamide anhydre, puis on ajoute successivement 1,6 g (12 mmol) de (S)-4-méthoxyméthyl-1,3-dioxolane-2-one et une solution de

30 yl]carbamate d'éthyle dans 10 ml de diméthylformamide. On agite le mélange pendant 3 heures et demie à 140°C, puis on le verse dans de l'eau glacée. On extrait ensuite le produit avec de l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre

35 sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange à 30 % d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane puis avec un mélange à 2 % d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. Après trituration dans l'éther diisopropylique, on obtient 1,2 g de

produit.

Point de fusion : 112,6-112,8°C.

$[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$  ( $c = 1$  ; dichlorométhane).

- 5 Selon le même procédé, à partir du [6-(phénylméthoxy)-benzofuran-3-yl]carbamate d'éthyle et de la (R)-4-méthoxy-méthyl-1,3-dioxolane-2-one, on a obtenu la (S)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(phénylméthoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one.
- 10 Point de fusion : 111,9°C.  
 $[\alpha]_D^{20} = +33,3^\circ$  ( $c = 1$  ; dichlorométhane).

Exemple 2 : (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-(6-hydroxybenzofuran-3-yl) oxazolidin-2-one

15

- A une solution de 1,3 g (3,7 mmol) de (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(phénylméthoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one dans 50 ml de dichlorométhane refroidie à 0°C, on ajoute 1,4 ml (11 mmol) de diméthylphénylamine et 1,9 g (15 mmol) de
- 20 chlorure d'aluminium. On agite le mélange pendant 1 heure jusqu'à température ambiante puis on le verse dans l'eau et on extrait le produit avec du dichlorométhane. On lave ensuite la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. Après
- 25 trituration du résidu dans un mélange d'éther diisopropylique et d'éther de pétrole, on obtient 0,64 g de produit.  
Point de fusion : 136,0-136,5°C.  
 $[\alpha]_D^{20} = -55,3^\circ$  ( $c = 1$  ; méthanol).

- 30 Selon le même procédé, à partir de la (S)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(phénylméthoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one, on a obtenu la (S)-5-(méthoxyméthyl)-3-(6-hydroxybenzofuran-3-yl)oxazolidin-2-one.  
Point de fusion : 141,2°C.
- 35  $[\alpha]_D^{20} = +50,5^\circ$  ( $c = 1$  ; méthanol).

Exemple 3 : (R)-5-(hydroxyméthyl)-3-(6-hydroxybenzofuran-3-yl) oxazolidin-2-one

A une solution de 1,5 g (5,7 mol) de (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-(6-hydroxybenzofuran-3-yl)oxazolidin-2-one dans 100 ml de dichlorométhane refroidie à 0°C, on ajoute 17 ml d'une solution 1M de tribromure de bore dans le dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel pendant 2 heures puis on le verse dans une solution d'ammoniaque. On extrait ensuite le produit avec du dichlorométhane, puis on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. Après chromatographie du résidu sur colonne de silice avec un mélange à 4 % de méthanol dans le dichlorométhane et trituration dans l'éther diéthylique, on obtient 0,80 g de produit.

Point de fusion : 172,1-172,2°C.

$[\alpha]_D^{20} = -39,3^\circ$  (c = 1 ; diméthylsulfoxyde).

15

Exemple 4 : (R)-5-(hydroxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one

On agite à 80 °C, pendant 2 heures, un mélange de 0,30 g (1,2 mol) de (R)-5-(hydroxyméthyl)-3-(6-hydroxybenzofuran-3-yl)oxazolidin-2-one, 0,30 g (1,6 mol) de 1-bromo-4,4,4-trifluorobutane et 0,33 g (2,4 mol) de carbonate de potassium dans 10 ml d'un mélange 2/8 de diméthylformamide et d'acétonitrile, puis on le filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend ensuite le résidu avec de l'acétate d'éthyle puis on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. Après recristallisation dans l'alcool isopropylique, on obtient 0,30 g de produit.

Point de fusion : 194,0°C.

$[\alpha]_D^{20} = -26,7^\circ$  (c = 1 ; diméthylsulfoxyde).

Exemple 5 : (R,R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one

35

On agite à reflux pendant 2 heures, un mélange de 0,43 g (1,6 mmol) de (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-(6-hydroxybenzofuran-3-yl)oxazolidin-2-one, 0,63 g (2,1 mmol) de tosylate de (R)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle et 0,45 g (3,6 mmol) de

carbonate de potassium dans 40 ml d'acétonitrile, puis on filtre et on concentre le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu avec de l'acétate d'éthyle, puis on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange à 50 % d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane. Par cristallisation dans un mélange d'éther diéthylique et d'hexane, on obtient 0,52 g de produit.

10 Point de fusion : 80,5-82,0°C.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 5,3 ° (c = 1 ; dichlorométhane).

Selon le même procédé, à partir de la (S)-5-(méthoxyméthyl)-3-(6-hydroxybenzofuran-3-yl)oxazolidin-2-one et du tosylate de (R)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle, on a obtenu la (S,R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutoxy) benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one.

Point de fusion : 119,6-119,7°C.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 50,8° (c = 1 ; dichlorométhane).

20

Exemple 6 : (S,R)-5-(hydroxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one

A une solution de 100 mg (0,26 mmol) de (S,R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutoxy) benzofuran-3-yl] oxazolidin-2-one dans 8 ml de dichlorométhane refroidie à 0°C, on ajoute 0,8 ml d'une solution 1M de tribromure de bore dans le dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel pendant 2 heures puis on le verse dans une solution d'ammoniaque glacée. On extrait ensuite le produit avec du dichlorométhane, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. Après chromatographie du résidu sur colonne de silice avec un mélange à 70 % d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane, on obtient 50 mg de produit.

Point de fusion : 163,9-164,0°C.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 57,9° (c=1 ; diméthylsulfoxyde).

Exemple 7 : (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(cyclopropylméthoxy)-

benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one

- A une solution de 0,47 g (1,8 mmol) de (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-(6-hydroxybenzofuran-3-yl)oxazolidin-2-one dans 40 ml d'acétonitrile, on ajoute 0,50 g (3,6 mmol) de carbonate de potassium et 0,20 ml (2,1 mmol) de bromométhylcyclopropane. On chauffe le mélange réactionnel à 50-60°C pendant 24 heures, puis on le filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu avec du dichlorométhane, puis on lave la phase organique à l'eau, on la sèche et on évapore le solvant. Après chromatographie du résidu sur colonne de silice avec un mélange à 40 % d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane et deux recristallisations dans l'alcool isopropylique, on obtient 0,39 g de produit.
- Point de fusion : 139,9-140,0°C.
- $[\alpha]_D^{20} = -39,2^\circ$  (c = 1 ; dichlorométhane).

Exemple 8: (R,R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-trifluoro-4-hydroxypent-1-ényl)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one

20

8.1. trifluorométhanesulfonate de (R)-3-[5-(méthoxyméthyl)-2-oxooxazolidin-3-yl]benzofuran-6-yle

- A une solution maintenue à -20°C de 7,6 g (0,029 mole) de (R)-3-(6-hydroxybenzofuran-3-yl)-5-(méthoxyméthyl)oxazolidin-2-one dans 60 ml de pyridine, on ajoute lentement 5,8 ml (0,035 mole) d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Après retour à la température ambiante, on verse dans la glace et on amène le mélange à un pH de 6 au moyen d'acide chlorhydrique 2N.
- On extrait ensuite le produit avec de l'acétate d'éthyle, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane 10/90.
- On récupère 10,2 g de produit. Point de fusion: 98 °C

35

8.2. (R)-3-[5-(méthoxyméthyl)-2-oxooxazolidin-3-yl]benzofurane-6-carboxylate de méthyle

A une solution de 15,4 g (0,033 mole) de trifluorométhane-

sulfonate de (R)-3-[5-(méthoxyméthyl)-2-oxooxazolidin-3-yl]-benzofuran-6-yle dans 234 ml de diméthylsulfoxyde, on ajoute 0,26 g (0,001 mole) d'acétate de palladium, 12 ml (0,086 mole) de triéthylamine, 86 ml de méthanol et 0,48 g (0,001 mole) de bis(diphénylphosphinopropane). On place le mélange sous atmosphère de monoxyde de carbone et on chauffe pendant trois heures.

On filtre ensuite sur célite, on reprend le filtrat avec de l'éther éthylique, on le lave à l'eau, on le sèche sur sulfate de sodium et on évapore la phase aqueuse sous pression réduite.

On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 99/1.

On récupère 5,3 g de produit. Point de fusion: 116°C

15

8.3. (R)-3-[6-(hydroxyméthyl)benzofuran-3-yl]-5-(méthoxyméthyl)oxazolidin-2-one

20 A une solution de 3,3 g (0,011 mole) de (R)-3-[5-(méthoxyméthyl)-2-oxooxazolidin-3-yl]benzofurane-6-carboxylate de méthyle dans 40 ml de tétrahydrofurane, on ajoute en deux fois 22 ml d'une solution 2M (0,044 mole) d'un complexe borane-diméthylsulfure dans le tétrahydrofurane, et on

25 chauffe cinq heures à 55°C. On hydrolyse le milieu avec de l'acide chlorhydrique 1N. On verse le mélange dans de l'eau et on extrait le produit avec du dichlorométhane. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le produit par

30 chromatographie sur gel de silice avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 99/1. Après cristallisation dans l'éther éthylique, on récupère 2,0 g de produit. Point de fusion: 112 °C.

35 8.4. (R)-3-(6-formylbenzofuran-3-yl)-5-(méthoxyméthyl)oxazolidin-2-one

A une solution, refroidie à -70°C, de 0,75 ml (8,6 mmoles) de chlorure d'oxalyle dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute 1

ml (14,4 mmoles) de diméthylsulfoxyde dans 20 ml de dichlorométhane. On agite le mélange pendant 15 min. et on additionne lentement une solution de 2,0 g (7,2 mmoles) de (R)-3-[6-(hydroxyméthyl)benzofuran-3-yl]-5-(méthoxy-méthyl)oxazolidin-2-one dans 35 ml de dichlorométhane. On agite pendant trois heures à -70°C et on ajoute 5,0 ml (36 mmoles) de triéthylamine. Après retour à la température ambiante, on verse le mélange dans 50 ml d'eau, on extrait le produit avec du dichlorométhane, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice et on récupère une huile que l'on cristallise dans l'éther éthylique.

On obtient 1,1 g de produit. Point de fusion: 94-95°C.

15

8.5. (R,R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-trifluoro-4-hydroxypent-1-ényl)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one

On chauffe pendant 24 heures à 80°C un mélange comprenant 0,23 g (0,8 mmoles) de (R)-3-(6-formylbenzofuran-3-yl)-5-(méthoxyméthyl)oxazolidin-2-one, 0,50 g (1,0 mmoles) de bromure de (3-hydroxy-4,4,4-trifluorobutyl)triphénylphosphonium, 0,16 g (1,2 mmoles) de carbonate de potassium dans 2,5 ml de dioxane et 0,17 ml de formamide. On verse ensuite le mélange dans l'eau, on extrait le produit à l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle 95/5.

Après trituration dans l'éther diisopropylique, on récupère 0,10 g d'isomère trans pur. Point de fusion: 116,5-116,8°C.  $[\alpha]_D^{20} = -15,1^\circ$  (c=1; dichlorométhane).

35 Exemple 9: (R,R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-trifluoro-4-hydroxypentyl)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one

A une solution dans 8,5 ml d'éthanol de 0,26 g (0,67 mmole) de (R,R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-trifluoro-4-hydroxypent-



- 1-ényl)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one obtenu à l'exemple 8, on ajoute 0,05 g de palladium sur charbon. On place le mélange sous atmosphère d'hydrogène pendant 18 heures, on élimine le palladium sur charbon par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite. Puis, on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 60/40. On récupère 0,14 g de produit après cristallisation dans l'éther diisopropylique .
- 10 Point de fusion: 85,8-86,2°C.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -18,0° (c=1; dichlorométhane).

Exemple 10: (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-trifluoropent-1-ényl)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one

- 15 On chauffe pendant six heures, à reflux, un mélange comprenant 0,30 g (1,1 mmoles) de (R)-3-(6-formylbenzofuran-3-yl)-5-(méthoxyméthyl)oxazolidin-2-one, 0,59 g (1,3 mmoles) de bromure de (4,4,4-trifluorobutyl)triphénylphosphonium, 20 0,21 g (1,5 mmoles) de carbonate de potassium dans 3,5 ml de dioxane et 0,22 ml de formamide. On verse ensuite le mélange dans l'eau, on extrait le produit à l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le produit par 25 chromatographie sur gel de silice avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle 99,5/0,5. On cristallise le produit dans l'éther de pétrole et on en récupère 0,35 g sous forme d'un mélange cis/trans de 67/33. Point de fusion: 57-63 °C.
- 30 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -36,3° (c=1; dichlorométhane).

Exemple 11: (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-trifluoropentyl)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one

- 35 A une solution dans 5 ml d'éthanol de 0,13 g (0,35 mmole) du mélange cis/trans de (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-trifluoropent-1-ényl)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one obtenu à l'exemple 10, on ajoute 0,03 g de palladium sur charbon. On place le mélange sous atmosphère d'hydrogène pendant huit

heures, puis on élimine le palladium sur charbon par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie ensuite le produit par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 99,5/0,5. On récupère 0,1 g de produit.  
Point de fusion: 65,7-65,9 °C.  
 $[\alpha]_D^{20} = -31,6^\circ$  (c=1; dichlorométhane).

10 Exemple 12: (R)-3-(6-éthénylbenzofuran-3-yl)-5-(méthoxyméthyl)oxazolidin-2-one

On chauffe à 101°C un mélange de 3,6 g (9,1 mmol) de trifluorométhanesulfonate de (R)-3-[5-(méthoxyméthyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]benzofuran-6-yle, 1,1 g (27,3 mmol) de chlorure de lithium, 2,9 g (9,1 mmol) de tributylvinylétain et 0,18 g (0,15 mmol) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, dans 40 ml de dioxane. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu à l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 70/30. On récupère 1,9 g de produit.  
Point de fusion: 89,0-89,1°C.  
 $[\alpha]_D^{20} = -49,4^\circ$  (c=1; dichlorométhane).

30 Exemple 13 : (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(phénylméthoxy)benzo[b]thièn-3-yl]oxazolidin-2-one

13.1. 3-amino-6-méthoxybenzo[b]thiophène-2-carboxylate de méthyle

35 A un mélange de 36,3 g (0,204 mole) de 3-nitro-4-cyanoanisole et de 26 g (0,245 mole) de thioglycolate de méthyle dans 400 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute une solution de 20,3 g (0,363 mole) d'hydroxyde de potassium dans 100 ml d'eau, en maintenant la température à 0°C. On laisse le mélange sous agitation à 0°C pendant 20 min, puis on verse dans un mélange

d'eau et de glace. On filtre ensuite le précipité, on le rince à l'eau et on le sèche. Le produit est dissout dans un mélange de dichlorométhane et de tétrahydrofurane, puis on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la concentre sous pression réduite et on triture le résidu dans du dichlorométhane.

On obtient ainsi 26,2 g de produit sous forme d'une poudre beige clair.

Point de fusion : 170°C.

10

### 13.2. 3-[(éthoxycarbonyl)amino]-6-méthoxybenzo[b]thiophène-2-carboxylate de méthyle

On chauffe à reflux, pendant trois heures, un mélange de 27,4 g (0,115 mole) de 3-amino-6-méthoxybenzo[b]thiophène-2-carboxylate de méthyle, de 38 g (0,275 mole) de carbonate de potassium et de 13,2 ml (0,138 mole) de chloroformiate d'éthyle dans 330 ml de toluène.

On ajoute alors 7 ml (0,069 mole) de chloroformiate d'éthyle et on laisse chauffer à reflux pendant encore sept heures, sous agitation. On dilue ensuite le mélange avec du dichlorométhane et on le lave à l'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On recristallise dans un mélange d'isopropanol et d'éther diisopropylique.

On obtient 31,2 g de produit.

Point de fusion : 137°C.

### 13.3. acide 3-[(éthoxycarbonyl)amino]-6-méthoxybenzo[b]thiophène-2-carboxylique

A une solution de 31,4 g (0,101 mol) de 3-[(éthoxycarbonyl)amino]-6-méthoxybenzo[b]thiophène-2-carboxylate de méthyle dans 230 ml d'éthanol, on ajoute 92 ml d'une solution éthanolique d'hydroxyde de potassium à 10 %. On chauffe le mélange à 60°C pendant 10 minutes, puis on le verse sur de l'eau glacée. Le mélange est acidifié par addition d'une solution 6N d'acide chlorhydrique et le précipité formé est filtré, rincé à l'eau et séché sous pression réduite. Le

solide est trituré dans de l'éthanol. On récupère 22,8 g de produit.

Point de fusion : 260°C.

5 13.4. (6-méthoxybenzo[b]thién-3-yl)carbamate d'éthyle

On chauffe 11,4 g d'acide 3-[(éthoxycarbonyl)amino]-6-méthoxybenzo[b]thiophène-2-carboxylique à 220-225°C. On obtient une gomme vitreuse que l'on reprend par du  
10 tétrahydrofurane jusqu'à dissolution. On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu sur colonne de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane 10/90. On obtient 19,4 g de produit.  
Point de fusion : 88°C.

15

13.5. (6-hydroxybenzo[b]thién-3-yl)carbamate d'éthyle

On ajoute à une solution de 7,7 g (0,031 mole) de (6-méthoxybenzo[b]thién-3-yl)carbamate d'éthyle dans 80 ml de  
20 dichlorométhane, 46 ml d'une solution 1M de tribromure de bore (0,046 mole) dans du dichlorométhane, tout en maintenant la température à 0°C. On laisse revenir à la température ambiante et on ajoute 15 ml d'une solution 1M de tribromure de bore (0,015 mole) dans du dichlorométhane. On agite  
25 pendant 180 min., puis on neutralise avec une solution diluée d'hydroxyde d'ammonium et on filtre le précipité obtenu. On lave ce dernier à l'eau et on le sèche. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec du dichlorométhane.  
30 On obtient 6 g de produit.  
Point de fusion: 159-160°C.

13.6. [6-(phénylméthoxy)benzo[b]thién-3-yl]carbamate d'éthyle

35 On fait chauffer à reflux, pendant 11 heure, un mélange comprenant 2 g (8,4 mmoles) de (6-hydroxybenzo[b]thién-3-yl)carbamate d'éthyle, 2,16 g (12,6 mmoles) de bromure de benzyle et 2,3 g (16,8 mmoles) de carbonate de potassium dans 30 ml d'acétonitrile.

On filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on triture le résidu dans de l'éther de pétrole.

On obtient 2,3 g de produit.

Point de fusion: 129-130°C.

5

13.7. (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(phénylméthoxy)benzo[b]thiën-3-yl]oxazolidin-2-one

On porte à 140°C un mélange comprenant 1,1 g (3,36 mmoles) de  
10 [6-(phénylméthoxy)benzo[b]thiën-3-yl]carbamate d'éthyle,  
0,58 g (4,4 mmoles) de (S)-4-(méthoxyméthyl)-1,3-dioxolan-2-one et de 46 mg (0,34 mmole) de carbonate de potassium, dans  
16 ml de N,N-diméthylformamide. Après 30 min. à 140°C, on  
ajoute 0,3 g (2 mmoles) de (S)-4-(méthoxyméthyl)-1,3-  
15 dioxolan-2-one. On laisse le mélange à cette température  
pendant encore 210 min., on le verse dans de l'eau glacée,  
puis on extrait le produit avec du dichlorométhane. On  
élimine le solvant sous pression réduite et on purifie par  
chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange  
20 de cyclohexane et de d'acétate d'éthyle 80/20.  
On obtient 0,15 g de produit sous forme d'une huile.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 18,9° (c = 1 ; dichlorométhane).

Exemple 14: (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluoro-  
25 butoxy)benzo[b]thiën-3-yl]oxazolidin-2-one

14.1. [6-(4,4,4-trifluorobutoxy)benzo[b]thiën-3-yl]carbamate d'éthyle

30 On chauffe à reflux, pendant 90 min., un mélange de 2,0 g  
(8,4 mmoles) de 6-hydroxybenzothiophène-3-carbamate d'éthyle  
(obtenu à l'étape 13.5. de l'exemple 13), de 2,4 g (12,6  
mmoles) de 4,4,4-trifluoro-1-bromobutane et de 2,3 g (16,8  
mmoles) de carbonate de potassium, dans 30 ml d'acétonitrile.  
35 On évapore sous pression réduite et on triture dans de  
l'éther de pétrole. On obtient 2,65 g de produit.  
Point de fusion: 103°C.

14.2. (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-

benzo[b]thiën-3-yl]oxazolidin-2-one

On chauffe à 140°C pendant cinq heures, un mélange comprenant 1,3 g (3,74 mmoles) de [6-(4,4,4-trifluorobutoxy)benzo[b]thiën-3-yl]carbamate d'éthyle, 0,64 g (4,8 mmoles) de (S)-4-(méthoxyméthyl)-1,3-dioxolan-2-one et 50 mg (0,36 mmole) de carbonate de potassium dans 16 ml de N,N-diméthylformamide. On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie l'huile obtenue par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 80/20. On récupère 0,4 g de produit, sous forme d'une huile.

$[\alpha]_D^{20} = -21,8^\circ$  (c = 1; dichlorométhane).

15 Exemple 15: (R,R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutoxy)benzo[b]thiën-3-yl]oxazolidin-2-one

15.1. (R)-3-[[ (1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]oxy]-4,4,4-trifluorobutanoate d'éthyle

20 A une solution de 15,2 g (0,082 mole) de (R)-3-(4,4,4-trifluorohydroxy)butanoate d'éthyle dans 75 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute 8,36 g (0,123 mole) d'imidazole, puis 13,5 g (0,09 mole) de chlorure de t-butyltriméthylsilyle. On verse le mélange sur 380 ml d'eau, on extrait le produit avec du dichlorométhane et on lave la phase organique avec deux fois 150 ml d'eau. On sèche le produit et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 95/5.

30 On obtient 20,3 g d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} = +32,4^\circ$  (c = 1 ; méthanol).

15.2. (R)-3-[[ (1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]oxy]-4,4,4-trifluorobutanol

A une solution refroidie à -50°C de 22,4 g (0,0745 mole) de (R)-3-[[ (1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]oxy]-4,4,4-trifluorobutanoate d'éthyle dans 224 ml de dichlorométhane, on ajoute

224 ml (0,224 mole) d'une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium. On laisse revenir le mélange à la température ambiante et on ajoute 15 ml de méthanol, à -50°C. On verse ensuite le mélange sur un mélange d'acide chlorhydrique 1N et de glace, puis on extrait le produit avec du dichlorométhane. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 15,6 g d'une huile jaune pâle.

$[\alpha]_D^{20} = +25,9$  (c = 1 ; méthanol).

10

15.3. 4-méthylbenzènesulfonate de (R)-3-[[[(1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]oxy]-4,4,4-trifluorobutyle

A une solution de 15,1 g (0,058 mole) de (R)-3-[[[(1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]oxy]-4,4,4-trifluorobutanol dans un mélange de 9,4 ml (0,117 mole) de pyridine et de 35 ml de dichloroéthane, on ajoute 11 mg de diméthylaminopyridine. On refroidit à 0°C et on ajoute une solution de 11,4 g (0,06 mole) de chlorure de p-méthylbenzène sulfonyle dans 15 ml de dichloroéthane. On laisse le mélange sous agitation pendant 48 heures à température ambiante. On verse sur de l'eau glacée, on extrait le produit avec du dichlorométhane, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On récupère une huile jaune que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane 80/20.

On obtient 14,9 g d'une huile incolore.

$[\alpha]_D^{20} = +15,7^\circ$  (c = 1 ; dichlorométhane).

30

15.4. (R)-[6-[3-[[[(1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]oxy]-4,4,4-trifluorobutoxy]benzo[b]thién-3-yl]carbamate d'éthyle

On chauffe à reflux, pendant quatre heures, un mélange de 0,3 g (1,26 mmole) de (6-hydroxybenzo[b]thién-3-yl)carbamate d'éthyle, de 0,62 g (1,52 mmole) de 4-méthylbenzènesulfonate de (R)-3-[[[(1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]oxy]-4,4,4-trifluorobutyle et de 0,34 g (2,52 mmole) de carbonate de potassium dans 5 ml d'acétonitrile. On filtre le mélange, on

évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le produit dans le dichlorométhane, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de cyclohexane et de d'acétate d'éthyle 90/10. On obtient 518 mg d'une huile jaune.

15.5. (R,R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutoxy)benzo[b]thién-3-yl]oxazolidin-2-one

On chauffe à 140°C, pendant 10 heures, un mélange de 1,5 g (0,00314 mole) de (R)-[6-[3-[(1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]oxy]-4,4,4-trifluorobutoxy]benzo[b]thién-3-yl]carbamate d'éthyle, de 0,415 g (0,00314 mole) de (S)-4-(méthoxyméthyl)-1,3-dioxolan-2-one, de 43 mg (0,00031 mole) de carbonate de potassium, dans 15 ml de N,N-diméthylformamide. Puis, on chauffe dix heures supplémentaires à 140°C tout en ajoutant en deux fois 0,041 g (0,00031 mole) de (S)-4-(méthoxyméthyl)-1,3-dioxolan-2-one. On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le produit par du dichlorométhane, on lave la phase organique avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite.

On mélange le produit ainsi obtenu avec 297 mg (0,14 mmoles) de fluorure de tétra n-butylammonium, dans 15 ml de tétrahydrofurane. On agite à température ambiante, pendant une nuit, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de cyclohexane et de d'acétate d'éthyle 70/30.

On obtient 150 mg de produit sous forme d'une huile jaune.  $[\alpha]_D^{20} = -1,8^\circ$  (c = 1; dichlorométhane).

Exemple 16: (R)-5-(hydroxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)benzo[b]thién-3-yl]oxazolidin-2-one

On ajoute à une solution comprenant 0,3 g (0,77 mmoles) de (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)benzo[b]



thiën-3-yl]oxazolidin-2-one dans 3 ml de dichlorométhane, refroidie à 0°C, 2,3 ml d'une solution de tribromure de bore 1M (2,3 mmoles) dans le dichlorométhane. Après 150 min., on alcalinise le mélange avec de l'hydroxyde d'ammonium, tout en maintenant la température à 0°C. On laisse le mélange sous agitation pendant 30 min., on extrait le produit avec du dichlorométhane, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de cyclohexane et de d'acétate d'éthyle 40/60.

On obtient 289 mg de produit.

Point de fusion: 107,0-107,2°C.

$[\alpha]_D^{20} = -20,5^\circ$  (c = 1 ; dichlorométhane).

15

Exemple 17: (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indol-3-yl]oxazolidin-2-one

17.1. 2-fluoro-4-(phénylméthoxy)benzonitrile

20

On porte pendant deux heures à la température de reflux, un mélange de 40,8 g (0,297 mole) de 2-fluoro-4-hydroxybenzonitrile, 61,06 g (0,357 mole) de bromure de benzyle et 82 g (0,594 mole) de carbonate de potassium dans 400 ml d'acétonitrile. On filtre le mélange, on évapore le solvant sous pression réduite et on triture le résidu d'évaporation avec de l'éther diisopropylique.

On récupère 65,5 g de produit.

Point de fusion: 87°C.

30

17.2. 2-(méthylamino)-4-(phénylméthoxy)benzonitrile

On chauffe pendant 32 heures à 80°C, une solution de 32 g (0,14 mole) de 2-fluoro-4-(phénylméthoxy)benzonitrile et de 35 ml de méthylamine dans 150 ml d'éthanol.

On reprend le mélange réactionnel avec du dichlorométhane, on lave trois fois la phase organique avec de l'eau et on la sèche sur sulfate de sodium. On évapore alors le solvant sous pression réduite et on récupère 32,9 g de produit.

40 Point de fusion: 120°C.

17.3. [[2-cyano-5-(phénylméthoxy)phényl]méthylamino]acétate d'éthyle

- A une solution de 39,3 g (0,285 mole) de carbonate de potassium dans 393 ml d'eau, on ajoute 64,1 g (0,269 mole) de 2-(méthylamino)-4-(phénylméthoxy)benzonitrile dans 393 ml d'éthanol. On ajoute ensuite 152,8 g (0,914 mole) de bromoacétate d'éthyle et on porte le mélange à reflux. Après 48 heures, on évapore l'éthanol sous pression réduite, on reprend le résidu par du dichlorométhane, on lave la phase organique à l'eau et on la sèche sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane.
- On récupère 19,5 g de produit qui se présente sous forme d'une huile.

17.4. 3-amino-1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle

20

- A une suspension de 9,8 g (0,087 mole) de tertibutoxyde de potassium dans 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute lentement une solution de 28,3 g (0,087 mole) de [[2-cyano-5-(phénylméthoxy)phényl]méthylamino]acétate d'éthyle en solution dans 80ml de tétrahydrofurane, tout en maintenant la température à moins de 30°C.

- On laisse le mélange sous agitation à température ambiante pendant 25 min., puis on le verse sur un mélange d'eau et de glace. On extrait le produit avec du dichlorométhane, on lave la phase organique à l'eau et on évapore le solvant sous pression réduite. On triture dans l'éthanol le résidu ainsi obtenu et on récupère 22,6 g de produit.
- Point de fusion: 95°C.

- 17.5. 3-[(éthoxycarbonyl)amino]-1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 24 g (0,074 mole) de 3-amino-1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle dans 180 ml

d'un mélange 9/1 de tétrahydrofurane et d'eau, on ajoute 7,5 g (0,088 mole) d'hydrogénocarbonate de sodium, puis 8,3 ml (0,076 mole) de chloroformiate d'éthyle, tout en maintenant la température en-dessous de 25°C.

- 5 On laisse le mélange à température ambiante pendant une heure puis on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu avec du dichlorométhane, on le lave à l'eau, on le sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite.
- 10 On récupère 28,2 g de produit.  
Point de fusion: 124-125°C.

17.6. acide 3-[(éthoxycarbonyl)amino]-1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indole-2-carboxylique

15

- On porte à reflux une suspension de 28,1 g (0,0708 mole) de 3-[(éthoxycarbonyl)amino]-1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle dans 170 ml d'éthanol à 96°. On ajoute à ce mélange 64 ml d'une solution éthanolique à 10 %
- 20 d'hydroxyde de potassium et 50 ml de tétrahydrofurane. On laisse la suspension à reflux pendant 150 min., puis on la concentre sous pression réduite, on la dilue avec un mélange d'eau et de glace et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique 6 N. On extrait alors le produit avec un
- 25 mélange de dichlorométhane et de tétrahydrofurane, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On triture le résidu dans l'éther diisopropylique et on récupère 24,8 g de produit.
- 30 Point de fusion: 180°C (décomposition).

17.7. [1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indol-3-yl]carbamate d'éthyle

- 35 On chauffe 24,6 g (0,066 mole) de acide 3-[(éthoxycarbonyl)amino]-1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indole-2-carboxylique à une température de l'ordre de 180-185°C pendant trois minutes, puis on triture le résidu dans du tétrahydrofurane, on le filtre et on concentre le filtrat sous pression

réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 80/20.

On récupère 18,3 g de produit.

5 Point de fusion: 140-142°C.

17.8. (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indol-3-yl]oxazolidin-2-one

- 10 On chauffe pendant 14 heures à 140°C un mélange comprenant 9,1 g (0,028 mole) de [1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indol-3-yl]carbamate d'éthyle, 6,6 g (0,05 mole) de (S)-4-méthoxyméthyl-1,3-dioxolan-2-one et 1,16 g (0,0084 mole) de carbonate de potassium dans 180 ml de N,N-diméthyl-  
15 formamide. On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 50/50. On récupère 6 g de produit se présentant sous forme d'une gomme.  
20  $[\alpha]_D^{20} = -44,1^\circ$  (c=1; méthanol).

Selon le même procédé, à partir de la (R)-4-méthoxyméthyl-1,3-dioxolan-2-one, on a préparé la (S)-5-(méthoxyméthyl)-3-[1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indol-3-yl]oxazolidin-2-one,  
25 qui se présente sous forme d'une huile.  
 $[\alpha]_D^{20} = +41,5^\circ$  (c=1; méthanol).

Exemple 18: (S,R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[1-méthyl-6-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutoxy)-1H-indol-3-yl]oxazolidin-2-one

30

18.1. (S)-5-(méthoxyméthyl)-3-[1-méthyl-6-hydroxy-1H-indol-3-yl]oxazolidin-2-one

- On procède à l'hydrogénation catalytique d'une solution de 1  
35 g (0,0027 mole) de (S)-5-(méthoxyméthyl)-3-[1-méthyl-6-(phénylméthoxy)-1H-indol-3-yl]oxazolidin-2-one, obtenue à l'exemple 17, dans un mélange de 15 ml de N,N-diméthyl-formamide et de 15 ml d'éthanol. L'hydrogénation est réalisée en 18 heures, sous une pression normale d'hydrogène, en

présence de 0,2 g de palladium sur charbon.

On filtre le milieu réactionnel pour éliminer le palladium sur charbon, on évapore le solvant sous pression réduite et on récupère 0,53 g de produit se présentant sous la forme d'une gomme.

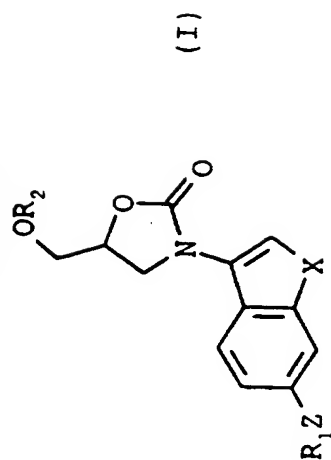
18.2. (S,R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[1-méthyl-6-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutoxy)-1H-indol-3-yl]oxazolidin-2-one

- 10 On agite à reflux, pendant 90 min., un mélange de 0,30 g (0,00108 mole) de (S)-5-(méthoxyméthyl)-3-[1-méthyl-6-hydroxy-1H-indol-3-yl]oxazolidin-2-one, de 0,34 g (0,00114 mole) de tosylate de (R)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle et de 0,3 g (0,00217 mole) de carbonate de potassium dans 5 ml d'acétonitrile. Puis, on dilue le mélange avec du dichlorométhane, on le filtre et on concentre le filtrat sous pression réduite. On lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 95/5. On récupère 0,27 g de produit, se présentant sous la forme d'une gomme.
- Point de fusion : 80,5-82,0°C.
- 25  $[\alpha]_D^{20} = +68,1^\circ$  (c = 1 ; méthanol).

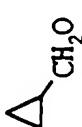
Le Tableau suivant rassemble des composés selon l'invention, ainsi que leurs caractéristiques physiques. Ces composés ont été préparés selon les procédés décrits ci-dessus.

- 30 Dans la colonne solvant, on a indiqué le solvant utilisé pour mesurer le pouvoir rotatoire  $[\alpha]_D^{20}$  (avec c=1, sauf indication contraire).

TABLEAU



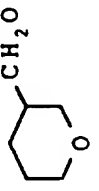
N°	R <sub>1</sub> Z	R <sub>2</sub>	X	Config.	P.F. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	solvant
1		CH <sub>3</sub>	O	5(R)	112,6-112,8	-34°	dichlorométhane
2				5(S)	111,9	+33,3°	dichlorométhane
3				5(R)	136,0-136,5	- 55,3°	méthanol
4	HO	CH <sub>3</sub>	O	5(S)	141,2	+ 50,5°	méthanol
5				5(R)	172,1-172,2	- 39,3°	diméthylsulfoxyde
6	HO	H	O	5(S)	188,1-188,2	+39,9	diméthylsulfoxyde
7				5(R)	92,6-93,0	- 30,3°	dichlorométhane
8	CF <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>		5(S)	93,6	+28,6°	dichlorométhane
9				5(R)	194,0	- 26,7°	diméthylsulfoxyde
10	CF <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O	H	O	5(S)	194,0-194,1	+ 27,5°	diméthylsulfoxyde

N°	R <sub>1</sub> Z	R <sub>2</sub>	X	Config.	P.F. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	solvant
11	CF <sub>3</sub> -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub>	O	3(R), 5(R)	80,5-82,0	- 5,3°	dichlorométhane
12				3(R), 5(S)	119,6-119,7	+ 50,8°	dichlorométhane
13	CF <sub>3</sub> -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	H	O	3(R), 5(R)	146-148	-2,4°	diméthylsulfoxyde
14				3(R), 5(S)	163,9-164,0	+ 57,9°	diméthylsulfoxyde
15	CF <sub>3</sub> -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub>	O	3(S), 5(R)	119,7-119,8	- 51,1°	dichlorométhane
16				3(S), 5(S)	81,1-81,7	+ 5,3°	dichlorométhane
17	CF <sub>3</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub>	O	5(R)	99,2-99,4	- 28,6°	dichlorométhane
18	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	O	5(R)	72,3-72,4	- 35,0°	dichlorométhane
19	CN-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	O	5(R)	90,8-90,9	- 33,7°	dichlorométhane
20		CH <sub>3</sub>	O	5(R)	139,9-140,0	- 39,2°	dichlorométhane
21				5(S)	141,5	+ 35,3°	dichlorométhane

N°	R <sub>1</sub> Z	R <sub>2</sub>	X	Config.	P.F. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	solvant
22		CH <sub>3</sub>	O	5(R)	85,1-85,5	- 30,8°	dichlorométhane
23		CH <sub>3</sub>	O	5(R)	92,7-92,8	- 31,0°	dichlorométhane
24		H	O	5(S)	171,4-171,6	+29,1°	diméthylsulfoxyde
25	CH <sub>3</sub> -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub>	O	5(S)	63,0-63,3	+33,1°	dichlorométhane
26				5(R)	65,3-65,6	-34,0°	dichlorométhane
27		CH <sub>3</sub>	O	5(S)	67,2-67,8	+28,8°	dichlorométhane
28		CH <sub>3</sub>	O	5(S)	100,6-101,0	+31,0°	dichlorométhane



N°	R <sub>1</sub> Z	R <sub>2</sub>	X	Config.	P.F. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	solvant
29		CH <sub>3</sub>	0	5(S)	126, 6	+30, 2°	dichlorométhane
30		CH <sub>3</sub>	0	5(S)	161, 3-161, 6	+28, 4°	dichlorométhane
31		CH <sub>3</sub>	0	5(S)	104, 6	+29, 7°	dichlorométhane
32		CH <sub>3</sub>	0	5(S)	107, 9-108, 5	+30, 6°	dichlorométhane
33		CH <sub>3</sub>	0	5(R)	126, 4-126, 5	-29, 8°	dichlorométhane
34		CH <sub>3</sub>	0	5(S)	94, 0-94, 1	+31, 1°	dichlorométhane

N°	R <sub>1</sub> Z	R <sub>2</sub>	X	Config.	P.F. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	solvant
35		CH <sub>3</sub>	O	5(R)	118, 3-118, 7	-31, 7°	dichlorométhane
36				5(S)	117, 2-117, 4	+31, 2°	dichlorométhane
37	H <sub>2</sub> C=CH	CH <sub>3</sub>	O	5(R)	89, 0-89, 1	-49, 4°	dichlorométhane
38	CF <sub>3</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>3</sub>	O	3(R), 5(R) trans	116, 5-116, 8	-15, 1°	dichlorométhane
39	CF <sub>3</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	O	3(R), 5(R)	85, 8-86, 2	-18, 0°	dichlorométhane
40	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH=CH	CH <sub>3</sub>	O	5(R), cis/trans	57-63	-36, 3°	dichlorométhane
41	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	O	5(R)	65, 7-65, 9	-31, 6°	dichlorométhane
42	2-phényléthényle	CH <sub>3</sub>	O	5(R), trans	179, 0-179, 6	-34, 4°	diméthylsulfoxyde
43	2-phényléthyle	CH <sub>3</sub>	O	(R)	97, 0-97, 3	-35, 4°	dichlorométhane <sup>(a)</sup>
44	CF <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O	H	S	5(R)	107, 0-107, 2	-20, 5°	dichlorométhane
45	CF <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	S	5(R)	Huile	-21, 8°	dichlorométhane
46				5(S)	Huile	+21, 1°	dichlorométhane

N°	R <sub>1</sub> Z	R <sub>2</sub>	X	Config.	P.F. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	solvant
47	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub>	S	5(R)	Huile	-18,9°	dichlorométhane
48				5(S)	73,8-74,2	+23,9°	dichlorométhane
49	CF <sub>3</sub> -CH(OH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub>	S	3(R), 5(R)	Huile	-1,8°	dichlorométhane
50				3(R), 5(S)	Huile	+3,9°	dichlorométhane
51	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	5(R)	Huile	-44,1°	méthanol
52				5(S)	Huile	+41,5°	méthanol
53	CF <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	5(R)	Huile	-37,0°	méthanol
54				5(S)	Huile	+36,°7	méthanol
55	CF <sub>3</sub> -CH(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	3(R), 5(R)	Huile	-9,6°	méthanol
56				3(R), 5(S)	Huile	+68,1°	méthanol

(a): c=0,5

Dans le tableau, la notation 3(R) ou 3(S) est relative à la configuration du carbone chiral du groupe R<sub>1</sub>Z et la notation 5(R) ou 5(S) est relative à la configuration du carbone chiral en position 5 du cycle oxazolidinone.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur pouvoir inhibiteur de la monoamine oxydase A et de la monoamine oxydase B.

5

Les mesures des activités MAO-A et MAO-B in vitro ont été réalisées en utilisant comme source d'enzyme un homogénat de cerveau de rat, selon la méthode décrite par C. Fowler et M. Strolin-Benedetti, dans J. Neurochem., 40, 1534-1541  
10 (1983).

Le dosage standard consiste à homogénéiser le cerveau de rat dans 20 volumes de tampon phosphate 0,1 M (pH = 7,4) et à préincuber 100 µl d'homogénat (5 mg de tissu) à 37°C pendant  
15 20 minutes, en l'absence ou en présence de différentes concentrations en inhibiteur étudié. La réaction est démarrée par l'addition de [<sup>14</sup>C]sérotonine ([<sup>14</sup>C]5HT, concentration finale 125 µM) pour la mesure de l'activité de la MAO-A ou de [<sup>14</sup>C]phényléthylamine ([<sup>14</sup>C]PEA, concentration  
20 finale 8 µM) pour la mesure de l'activité MAO-B, dans un volume final de 500 µl. Après 5 minutes d'incubation pour la [<sup>14</sup>C]5HT et 1 minute d'incubation pour la [<sup>14</sup>C]PEA, la réaction est arrêtée par addition de 200 µl d'acide chlorhydrique 4N. Les métabolites radioactifs issus de la  
25 désamination oxydative sont alors séparés du substrat non transformé, par extraction en phase organique, et quantifiés par comptage de la radio-activité.

Les activités inhibitrices vis à vis de la MAO-A et de la MAO-B sont données respectivement par les constantes d'inhibition Ki (MAO-A) et Ki (MAO-B).  
30

Pour les composés de l'invention, les Ki (MAO-A) varient entre 1,2 nM et des valeurs supérieures à 1000 nM, alors que les Ki (MAO-B) varient entre 0,3 nM et des valeurs supérieures à 1000 nM.

35 Certains composés de l'invention sont des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B, le rapport Ki(MAO-A)/Ki(MAO-B) pouvant être supérieur à 10<sup>3</sup>.

Certains composés de l'invention sont des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A, le rapport Ki(MAO-B)/Ki(MAO-A)

pouvant être supérieur à  $10^3$ .

D'autres sont des inhibiteurs mixtes de la MAO-A et de la MAO-B, le rapport  $K_i(\text{MAO-A})/K_i(\text{MAO-B})$  pouvant être compris entre 0,1 et 10.

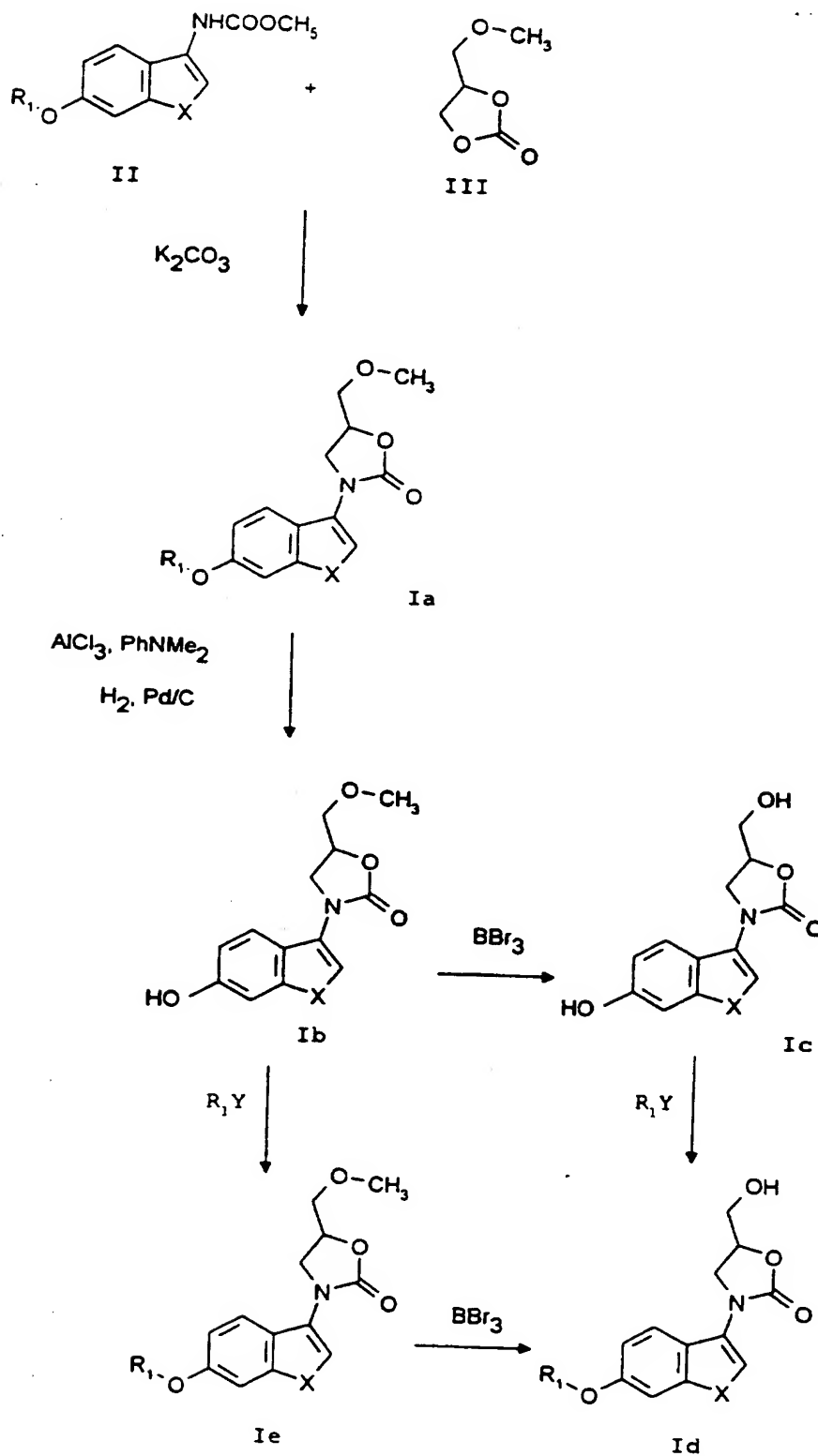
5

Les résultats obtenus montrent que les composés de l'invention peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments inhibiteurs sélectifs de la MAO-A ou de la MAO-B ou inhibiteurs mixtes de la MAO-A et de la MAO-B, ces  
10 médicaments trouvant leur emploi en thérapeutique notamment dans le traitement des états dépressifs de toute nature, les psychoses dépressives séniles, l'hypobulia, les phobies sociales, les troubles de l'humeur, dans l'amélioration des performances cérébrales générales, dans la prévention et le  
15 traitement des maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer et tous les troubles de la mémoire, dans l'anxiété, les attaques de panique, le traitement de la dépendance et du sevrage liés à la consommation d'alcool, de tabac et/ou de stupéfiants, et la  
20 perte d'appétit.

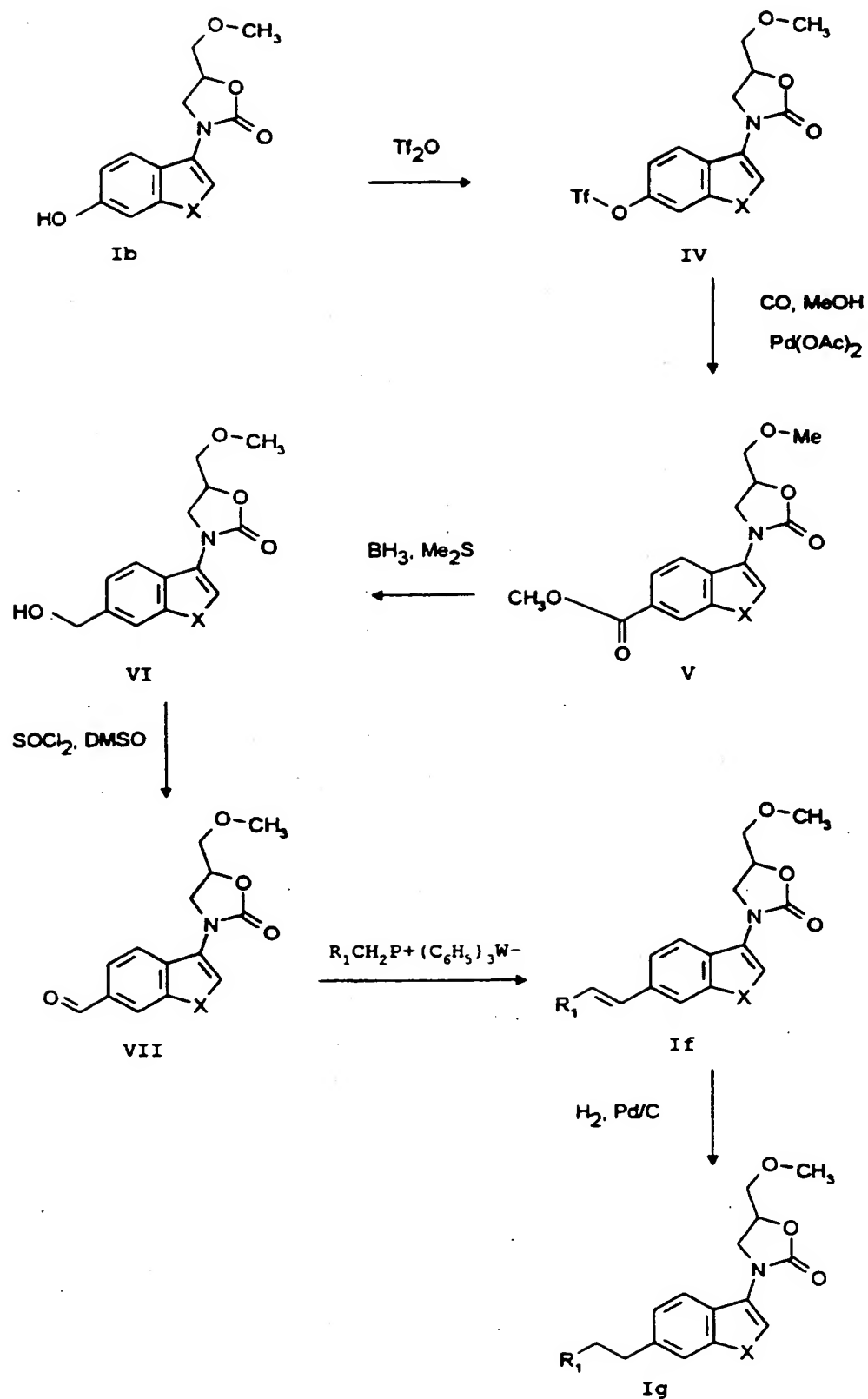
Les composés de l'invention peuvent être présentés, en association avec des excipients, sous forme de compositions formulées en vue de l'administration par voie orale,  
25 parentérale ou rectale, par exemple sous forme de comprimés, dragées, capsules, solutions, suspensions ou suppositoires.

La dose de principe actif administrée est généralement comprise entre 0,01 et 50 mg/kg/jour, en une ou plusieurs  
30 prises.

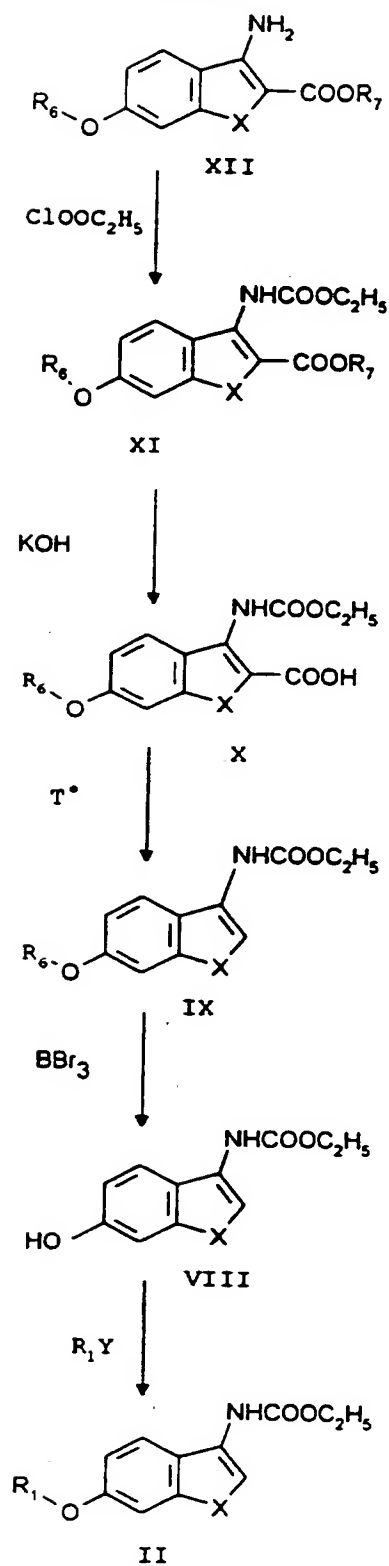
## Annexe 1



## Annexe 2

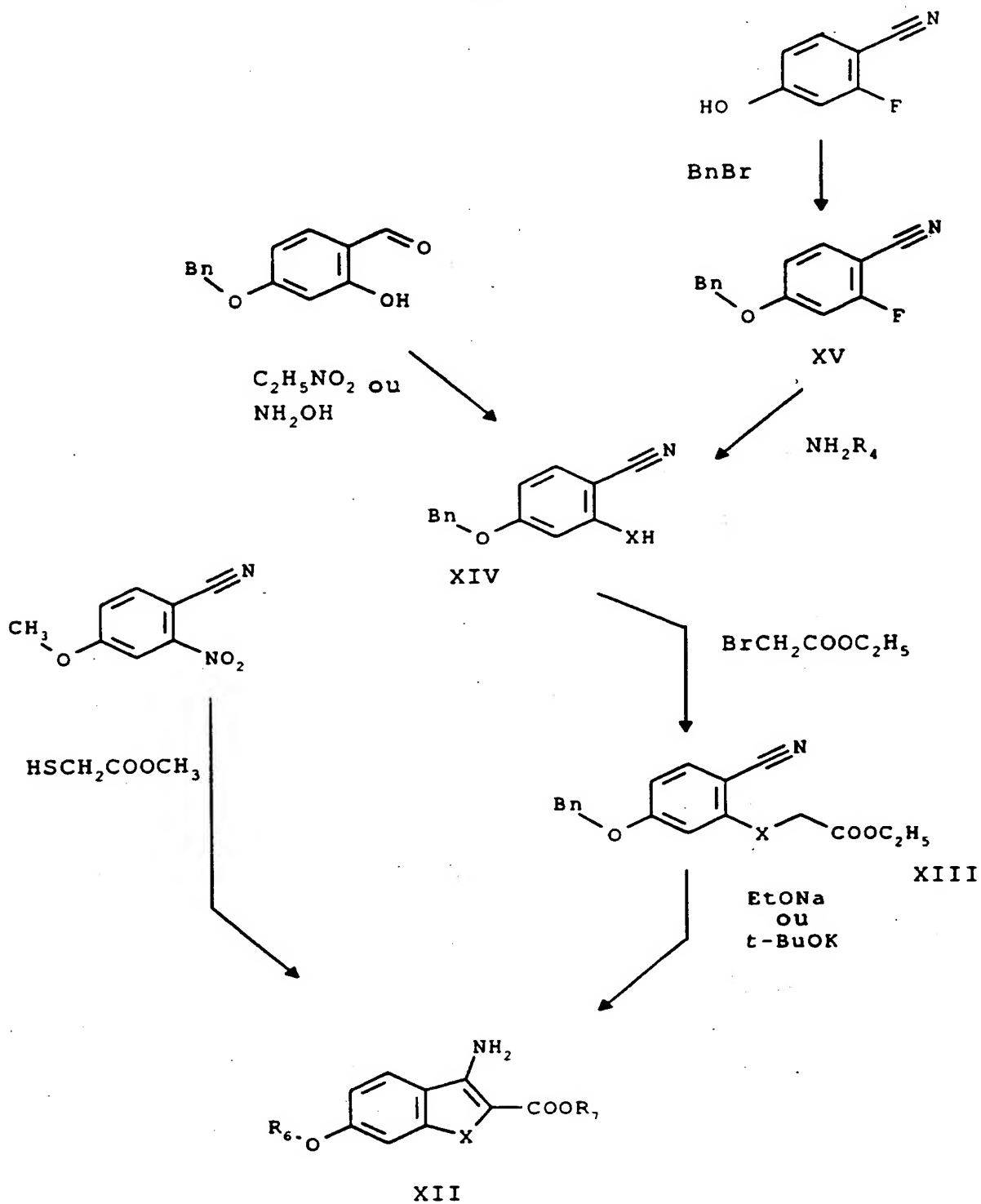


## Annexe 3





## Annexe 4

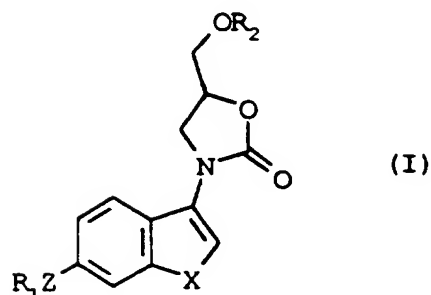


## Revendications

1. Composés dérivés d'oxazolidin-2-one de formule générale (I)

5

10



dans laquelle:

15  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, hydroxyalkyle, fluoroalkyle, hydroxyfluoroalkyle, cyanoalkyle, phényle substitué ou non par un atome d'halogène ou par un groupe alkoxy, nitrile ou nitro, phénylméthyle substitué ou non par un atome d'halogène ou  
20 par un groupe alkoxy, nitrile ou nitro, ou un groupe  $R_3A$ - dans lequel  $R_3$  est un groupe cycloalkyle ou cyclooxyalkyle, substitué ou non par un groupe hydroxy, et A est un radical  $-CH_2-$  ou  $-CH_2-CH_2-$ ,

$R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,  
25 X représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupe  $NR_4$  où  $R_4$  est un groupe alkyle ou un atome d'hydrogène, et Z représente un atome d'oxygène ou un groupe  $-CH=CH-$  ou  $-CH_2-CH_2-$ ,

lesdits composés se présentant sous forme d'énantiomères ou  
30 de diastéréoisomères purs ou de mélange de ces différentes formes, y compris de mélange racémique.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $R_2$  est un groupe méthyle.

35

3. Composés selon la revendication 2, caractérisé en ce que X représente un atome d'oxygène.

4. Composés selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé

en ce que lorsque X représente un atome d'oxygène, le groupe  $R_1Z$  représente:

- soit, i) un groupe  $R_aO$ , où  $R_a$  a l'une des significations de  $R_1$  choisies parmi un atome d'hydrogène un groupe alkyle, fluoroalkyle, hydroxyfluoroalkyle, cyanoalkyle,  $R_3A-$ , phényle substitué ou non par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy et phénylméthyle substitué ou non par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy, soit, ii) un groupe  $R_bZ$ , où Z est un groupe  $-CH=CH-$  ou  $-CH_2-CH_2-$  et  $R_b$  a l'une des significations de  $R_1$  choisies parmi un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, fluoroalkyle, hydroxyalkyle, hydroxyfluoroalkyle, phényle substitué ou non par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy ou un groupe phénylméthyle substitué ou non par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy.

5. Composés selon la revendication 4, caractérisés en ce que  $R_a$  est un atome d'hydrogène ou un groupe phénylméthyle, butyle, 4,4,4-trifluorobutyle, 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyle, 3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyle, 3-cyanopropyle, p-fluorophénylméthyle, cyclopropylméthyle ou 2-(1-hydroxycyclopentyl)éthyle.

6. Composés selon la revendication 4, caractérisés en ce que  $R_bZ$  est choisi parmi le groupe éthényle, 2-phényléthényle, 2-phényléthyle, 5,5,5-trifluoropentyle, 5,5,5-trifluoropentényle, 5,5,5-trifluoro-4-hydroxypentyle et 5,5,5-trifluoro-4-hydroxypentényle.

30

7. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que lorsque X représente un atome de soufre, le groupe  $R_1Z$  représente un groupe  $R_cO$ , où  $R_c$  a l'une des significations de  $R_1$  choisies parmi un groupe alkyle, hydroxyalkyle, fluoroalkyle, hydroxyfluoroalkyle, phényle substitué ou non par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy ou un groupe phénylméthyle substitué ou non par un atome d'halogène ou par un groupe alkoxy, nitrile ou nitro.

8. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que lorsque X représente un groupe  $\text{NR}_4$ ,  $\text{R}_4$  est un groupe méthyle et le groupe  $\text{R}_1\text{Z}$  représente un groupe  $\text{R}_d\text{O}$ , où  $\text{R}_d$  a l'une des significations de  $\text{R}_1$  choisies parmi un
- 5 groupe fluoroalkyle, hydroxyfluoroalkyle, un groupe phényle substitué ou non par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy ou un groupe phénylméthyle substitué ou non par un atome d'halogène, un groupe nitro, nitrile ou alkoxy.
- 10
9. Composés selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisés en ce que lorsque Z représente un groupe  $-\text{CH}=\text{CH}$  et que  $\text{R}_1$  ne représente pas un atome d'hydrogène, lesdits composés se présentent sous forme cis, trans ou d'un mélange
- 15 cis/trans.
10. La (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(phénylméthoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one et son énantiomère.
- 20 11. La (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one et son énantiomère.
12. La (R,R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one et ses
- 25 diastéréoisomères.
13. La (R,R)-5-(hydroxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one et ses diastéréoisomères.
- 30
14. La (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-trifluoropentyl)-benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one et son énantiomère.
15. La (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(5,5,5-trifluoro-4-hydroxypent-1-ényl)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one, ses
- 35 diastéréoisomères et leurs isomères cis et trans.
16. La (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(phénylméthoxy)benzo[b]-thiën-3-yl]oxazolidin-2-one et son énantiomère.

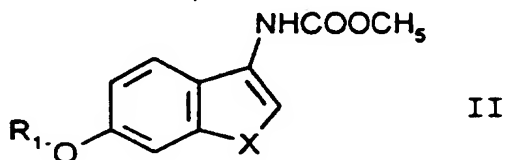
17. Un composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe constitué par:

- 5 \* la ((R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(cyclopropylméthoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one et son énantiomère,
- \* la (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)benzo[b]thién-3-yl]oxazolidin-2-one et son énantiomère,
- 10 \* la (R)-3-(6-éthénylbenzofuran-3-yl)-5-(méthoxyméthyl)oxazolidin-2-one et son énantiomère,
- \* la ((R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(tetrahydropyranylméthoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one et son énantiomère,
- \* la ((R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-[4-cyano(propyloxy)]benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one et son énantiomère,
- 15 \* la ((R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-[4-méthoxy(phénylméthoxy)]benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one et son énantiomère,
- \* la ((R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-[3-chloro(phénylméthoxy)]benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one et son énantiomère.

20

18. Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 3 à 9, caractérisé en ce qu'on fait réagir en présence de carbonate de potassium, un dérivé carbamate d'éthyle de formule (II)

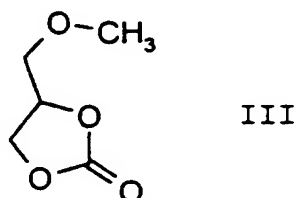
25



30

où R<sub>1</sub> et X ont l'une des significations indiqués dans la revendication 1, à l'exception, pour ce qui concerne R<sub>1</sub>, de l'hydrogène, avec la 4-(méthoxyméthyl)-1,3-dioxolan-2-one de formule (III)

35



19. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon l'une des revendications 1 à 17.
- 5 20. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon l'une des revendications 1 à 17, en association avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 10 21. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 17 pour la préparation d'un médicament destiné à agir comme inhibiteurs sélectifs de la MAO-A ou de la MAO-B ou inhibiteurs mixtes de la MAO-A et de la MAO-B.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 96/01511A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D413/04 A61K31/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 657 440 A (F.HOFFMANN LA ROCHE AG) 14 June 1995 see page 3, line 1 - page 3, line 49; claims ---	1-9, 19-21
A	EP 0 006 524 A (CIBA GEIGY AG) 9 January 1980 see page 3, line 22 - page 4, line 11; claims ---	1-9, 19-21
P,A	DE 44 25 609 A (BAYER AG) 25 January 1996 see the whole document -----	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 1996

Date of mailing of the international search report

10.01.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 96/01511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0657440	14-06-95	AU-A- 8023394	22-06-95
		BR-A- 9404949	08-08-95
		CA-A- 2135861	14-06-95
		CN-A- 1109054	27-09-95
		CZ-A- 9403126	16-08-95
		HU-A- 72315	29-04-96
		JP-A- 7196634	01-08-95
		NO-A- 944802	14-06-95
		NZ-A- 270083	27-02-96
		PL-A- 306244	26-06-95
		US-A- 5574055	12-11-96
		ZA-A- 9409710	13-06-95
EP-A-0006524	09-01-80	AU-B- 523656	05-08-82
		AU-A- 4825779	03-01-80
		CA-A- 1119601	09-03-82
		JP-A- 55002697	10-01-80
		US-A- 4259338	31-03-81
DE-A-4425609	25-01-96	CA-A- 2154024	21-01-96
		EP-A- 0694544	31-01-96
		JP-A- 8041057	13-02-96



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document Internationale No  
PCT/FR 96/01511

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D413/04 A61K31/42

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 657 440 A (F.HOFFMANN LA ROCHE AG) 14 Juin 1995 voir page 3, ligne 1 - page 3, ligne 49; revendications	1-9, 19-21
A	EP 0 006 524 A (CIBA GEIGY AG) 9 Janvier 1980 voir page 3, ligne 22 - page 4, ligne 11; revendications	1-9, 19-21
P.A	DE 44 25 609 A (BAYER AG) 25 Janvier 1996 voir le document en entier	1-9

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \* A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \* E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \* L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \* O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \* P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \* T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \* X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \* Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \* &\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 Décembre 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10.01.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Henry, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Requête internationale No

CT/FR 96/01511

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0657440	14-06-95	AU-A- 8023394	22-06-95
		BR-A- 9404949	08-08-95
		CA-A- 2135861	14-06-95
		CN-A- 1109054	27-09-95
		CZ-A- 9403126	16-08-95
		HU-A- 72315	29-04-96
		JP-A- 7196634	01-08-95
		NO-A- 944802	14-06-95
		NZ-A- 270083	27-02-96
		PL-A- 306244	26-06-95
		US-A- 5574055	12-11-96
		ZA-A- 9409710	13-06-95
EP-A-0006524	09-01-80	AU-B- 523656	05-08-82
		AU-A- 4825779	03-01-80
		CA-A- 1119601	09-03-82
		JP-A- 55002697	10-01-80
		US-A- 4259338	31-03-81
DE-A-4425609	25-01-96	CA-A- 2154024	21-01-96
		EP-A- 0694544	31-01-96
		JP-A- 8041057	13-02-96